

METHOD OF TREATING PERSISTING RESPIRATORY VIRUS DISEASES

(110) Number of the patent document	20
(130) Kind of document	C1
(140) Document date	1994.10.15
(190) Publishing country or organization	RU
(210) Application number	49
(220) Application filing date	19
(460) Documents claims only available	19
(516) Edition of IPC	5
(511) Main classification IPC	A6
(511) Main classification IPC	A6
(511) Main classification IPC	A6
Title	METHOD OF TREATING PERSISTING RESPIRATORY VIRUS DISEASES
(711) Applicant information	Ku
(721) Inventor information	Ne
(731) Grantee (assignee) information	Ne

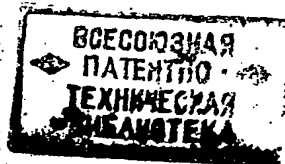
2020957. Abstract

FIELD: medicine. **SUBSTANCE:** this new method of treating persisting respiratory virus diseases prescribes daily intranasally administering exogenous leukocytic interferon in dose of 0.1 to 0.2 once a day in the morning during 2 to 2.5 months and at the same time perorally administering antioxidant coretinoids in doses depending on age three times a day during 2 to 2.5 months and then perorally administering vegetational-origin exogenous interferon generation stimulators, 1.5 to 2.0 months after starting administration of exogenous interferon, three times a day during 2.0 to 2.5 months in doses depending upon specific age. Clinical effectiveness of using this method of treatment is 2.5 to 3.0 times as great as that yielded by basic curing methods. Remission shows itself in 88 % of patients. Rate of occurrence of acute respiratory diseases has dropped to about $3,57 \pm 0,19$. Longevity of remission has certainly extended to about $97,83 \pm 0,18$ days. **EFFECT:** excellent method of treating acute respiratory diseases. 2 tbl



(19) **RU** (11) **2020957** (13) **C1**
 (51) **5 A 61 K 37/66, 31/355, 35/78**

и 6 № 61 К 38/21



Комитет Российской Федерации
по патентам и товарным знакам

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Российской Федерации

1

- (21) 4935625/14
 (22) 14.05.91
 (46) 15.10.94 Бюл. № 19
 (71) Кубанский медицинский институт
 (72) Нестерова И.В.
 (73) Нестерова Ирина Вадимовна
 (56) Инструкция по применению интерферона человеческого лейкоцитарного. Утв. замминистра здравоохранения СССР П.Н.Бургасовым 10.10.80. Минмедприбором СССР.
 - Иммунология. М: Медицина. N 2. 1987, с.65-66.
 (54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
 (57) Изобретение относится к медицине, а именно к способам лечения вирусных респираторных заболеваний и может быть использовано в клинической практике. Способ лечения персистирующих вирус-

2

ных респираторных заболеваний включает введение экзогенного лейкоцитарного интерферона интраназально. При этом препарат вводят по 0,1 - 0,2 л раз в день по утрам ежедневно в течение 2 - 25 мес. и одновременно перорально вводят антиоксиданты к ретиноиды в возрастных дозах 3 раза в день в течение 2 - 25 мес, а через 1,5 - 2,0 мес от начала введения экзогенного интерферона перорально вводят стимуляторы выработки эндогенного интерферона растительного происхождения в возрастных дозах 3 раза в день в течение 20 - 25 мес. Положительный эффект. После лечения клиническая эффективность в 2,5 - 3 раза более выражена, чем при лечении по базовому способу, ремиссия наступает у 88% больных. Количество ОРЗ в год сократилось от $3,57 \pm 0,19$. Достоверно увеличилась длительность ремиссии до $97,83 \pm 0,18$ дней. 2 табл.

RU
2020957
C1

Предлагаемое изобретение относится к медицине и может быть использовано при лечении персистирующих респираторных вирусных заболеваний у часто и длительно болеющих лиц (ЧДБ).

Острые респираторные заболевания занимают одно из ведущих мест в патологии человека. Некоторые респираторные вирусы, например аденовирусы, чаще поражают детей дошкольного возраста в силу целого ряда физиологических и анатомических особенностей организма и недостаточности иммунитета. Согласно наблюдениям каждый ребенок раннего возраста в организованных детских коллективах переносит вирусное заболевание в течение года в среднем 9–12 раз. От 15 до 20 % взрослого населения страны работоспособного возраста ежегодно болеет острыми респираторными заболеваниями от 3 до 6 раз. Все это приводит к большим экономическим потерям.

Известен способ лечения острых респираторных вирусных инфекций у новорожденных детей с гнойно-септическими заболеваниями, включающий антибактериальную, дезинтоксикационную, инфузионную терапию, интраназальное введение интерферона и ежедневное с момента начала интерферентерапии введение антиоксидантов витамина В (β-токоферолацетат) внутримышечно в течение 5 дней с разовой дозой 10 мг на новорожденного.

Недостатком известного способа является то, что он разработан для острых респираторных заболеваний и неэффективен у лиц из группы ЧДБ, так как не достигается быстрый выход в ремиссию и удлинение ее.

Известен способ лечения острых респираторных вирусных заболеваний путем интраназального введения интерферона по 0,5 мл 5 раз в день в течение 2–3 дней.

Недостатком известного способа является то, что он разработан для острых респираторных вирусных заболеваний и дает очень короткий клинический эффект (5–7 дней) и не позволяет выйти в длительную ремиссию.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату к заявленному является способ лечения острых респираторных заболеваний у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями, путем интраназального введения интерферона в дозе 1 мл через каждые 2 дня в течение 5 недель, причем указанный курс лечения повторяют 3 раза через месяц.

Недостатком известного способа является короткая ремиссия и длительные сроки лечения – до 6 месяцев. Способ является

заместительным и не способствует наработке собственного эндогенного интерферона.

Целью изобретения является сокращение сроков лечения, удлинение сроков ремиссии, уменьшение числа ОРЗ с 12–24 раз в год до 1–3 раз в год.

Способ осуществляется следующим образом. Экзогенный лейкоцитарный интерферон вводят по 0,1–0,2 мл 1 раз в день по утрам в течение 2–2,5 месяцев. Одновременно перорально вводят антиоксиданты, например витамин Е, в разовых возрастных дозах 3 раза в день после еды в течение 2–2,5 месяцев и ретиноиды, как иммуномодулирующие препараты, например витамин А, в разовых возрастных дозах 3 раза в день после еды в течение 2–2,5 месяцев. Через 1,5–2,0 месяца от начала введения экзогенного интерферона перорально начинают вводить стимуляторы выработки эндогенного интерферона, например настойку элеутерококка, в возрастных дозах 3 раза в день в течение 2,0–2,5 месяцев.

Заявленное техническое решение имеет следующие отличительные признаки: интерферон вводят по 0,1–0,2 мл 1 раз в день по утрам ежедневно в течение 2–2,5 месяцев, одновременно перорально вводят антиоксиданты и ретиноиды в возрастных дозах 3 раза в день в течение 2–2,5 месяцев, через 1,5–2,0 месяца от начала лечения перорально вводят стимуляторы выработки эндогенного интерферона растительного происхождения в возрастных дозах 3 раза в день в течение 2,0–2,5 месяцев.

Введение эндогенного лейкоцитарного интерферона по 0,1–0,2 мл 1 раз в день по утрам ежедневно в течение 2–2,5 месяцев позволяет осуществить длительное противовирусное воздействие, которое, во-первых, помогает справиться с персистирующей вирусной инфекцией, во-вторых, предупреждает заражение вирусом, в-третьих, предотвращает ауто- и реинфицирование вследствие создания нормального интерферонового фона в организме, который возрастает за счет заместительной терапии интерфероном, а также за счет некоторой стимуляции выработки эндогенного интерферона, что делает возможным выход в ремиссию.

Введение антиоксидантов перорально в возрастных дозах 3 раза в течение 2–2,5 месяцев в день обеспечивает положительное влияние на дефектные иммунокомпетентные клетки (дефицит Т-лимфоцитов, депрессированные нейтрофилы) за счет восстановления их поврежденных мембран, что способствует более быстрому выходу в ремиссию.

Введение ретиноидов перорально в возрастных дозах 3 раза в день в течение 2 – 2,5 месяцев помогает осуществить иммуномодулирующее воздействие на дефектную иммунную систему (Т- и В-лимфоциты, поврежденные нейтрофилы), что обеспечивает выход в стойкую длительную ремиссию.

Через 1,5 – 2,0 месяца от начала введения экзогенного лейкоцитарного интерферона перорально вводят стимуляторы выработки эндогенного интерферона что позволяет начать более интенсивную выработку эндогенного интерферона за 0,5 – 1,0 месяц до отмены заместительного введения экзогенного интерферона, что позволяет без осложнений в виде вирусного реинфицирования отменить экзогенный интерферон и, тем самым, обеспечивает выход в стойкую ремиссию и сокращение сроков лечения.

Введение стимулятора выработки эндогенного интерферона растительного происхождения в возрастных дозах 3 раза в день в течение 2 – 2,5 месяцев позволяет добиться выхода в стойкую длительную ремиссию за счет повышения выработки эндогенного интерферона и сокращает сроки лечения.

Эффективность заявляемого способа определяли по сравнению со способом-прототипом. Были обследованы две группы детей, длительно и часто болеющих, в возрасте от 3 до 12 лет. Группы были сопоставлены по выраженности клинических проявлений и отклонениям в иммунограммах. В каждую группу вошло по 24 ребенка обоего пола. Дети болели ОРЗ до 12 – 24 раза в год. ОРЗ сопровождались повышением t° до 38–39 $^{\circ}$ С, длительно сохраняющимися проявлениями назофарингита, затяжного ларинготрахеита и трахеобронхита. В ряде случаев (до 30 % детей) – явлениями обструктивного бронхита.

Первую группу детей лечили способом-прототипом, вторую – заявленным способом.

Клиническая эффективность лечения по способу-прототипу и заявляемому способу представлена в табл.1. Клиническая эффективность лечения выражена в баллах: 0 баллов – отсутствие эффекта; 1 балл – минимальный клинический эффект; 2 балла – удовлетворительный клинический эффект; 3 балла – хороший клинический эффект; 4 балла – отличный клинический эффект. Выраженность клинических проявлений показана следующим образом: "++++" – очень тяжелые клинические проявления; "+++" – тяжелые клинические проявления; "++" – средней тяжести клинические проявления;

"+" – легкие клинические проявления; "-" – отсутствие клинических проявлений.

Результаты, демонстрирующие эффективность лечения, позволяют сделать заключение о том, что при лечении больных заявляемым способом клиническая эффективность была в 3 раза выше, чем при лечении по способу-прототипу, количество ОРЗ в год сократилось до $3,57 \pm 0,19$, тогда как при лечении по способу-прототипу – до $8,51 \pm 0,58$, длительность ОРЗ сократилась до $5,12 \pm 0,43$ против $9,36 \pm 0,87$, т.е. значительно ускорился выход в ремиссию, достоверно увеличилась длительность ремиссии – $36,32 \pm 0,87$ дня при лечении по способу-прототипу и $97,83 \pm 0,18$ – при лечении по заявляемому способу, т.е. в 2,5 раза. Заметно уменьшилась выраженность и тяжесть клинических проявлений ОРЗ при лечении заявляемым способом, а также частота осложнений по сравнению со способом-прототипом (см. табл.1).

В табл.2 приведены данные, демонстрирующие иммунологическую эффективность лечения по способу-прототипу и заявляемому способу.

Как показывают результаты, иммунологическая эффективность заявляемого способа по сравнению со способом-прототипом выражена в более значительном улучшении показателей Т-системы иммунитета ($P_1 < 0,001$), четкой тенденции к нормализации показателей гуморального иммунитета: В – лимфоциты, IgA, IgM, IgG ($P_2 < 0,05$; $P_3 < 0,05$; $P_4 < 0,001$; $P_5 < 0,001$); полном восстановлении фагоцитарной активности нейтрофилов ($P_6 < 0,001$).

Пример 1. Больной К., возраст 6 лет, вес 23 кг, диагноз персистирующая респираторная вирусная инфекция, вторичное комбинированное иммунодефицитное состояние. Ребенок страдает постоянно рецидивирующими респираторными вирусными заболеваниями с 3-месячного возраста. Относится к группе часто и длительно болеющих детей, так как бывают ОРЗ от 18 до 24 раз в году. Почти всегда ОРЗ сопровождаются синдромом обструктивного бронхита. Находится под наблюдением участкового педиатра. На фоне обострения получает антибактериальные и антигистаминные препараты, сульфаниламиды, бронхолитины, получил 2 курса гистоглобулина в Краевом аллергологическом центре. Эффекта от лечения не было. Под нашим наблюдением находится с возраста 4 г. 3 мес. в связи с ухудшением общего состояния. Из анамнеза выяснено, что ОРЗ длятся долго до 14 – 18 дней, протекают тяжело, сопровождаются

ся гипертермическим синдромом в первые 4–5 дней заболевания, осложняются синдромом обструктивного бронхита в 80 % случаев. Длительность ремиссии не превышает 10–14 дней. Клиническая эффективность проводимого лечения – минимальная. При осмотре отмечалась бледность и сухость кожных покровов, симптомы хронической интоксикации. Лимфоаденопатии выявлено не было. Печень и селезенка – в пределах возрастной нормы. В иммунограмме выявлено снижение Т-лимфоцитов до 31 %; пангипоиммуноглобулинемия: IgA 35 мг %; IgM 47 мг %; IgG 550 мг %; снижение фагоцитарной активности НГ до 38 %.

Ребенку назначено следующее лечение: экзогенный лейкоцитарный интерферон по 0,1 мл интраназально 1 раз в день по утрам в течение 2,5 месяцев, одновременно с антиоксидантом витамином Е по 4 капли 3 раза в день и ретиноидом витамином А по 4 капли 3 раза в день. Через 2 месяца от начала лечения начато пероральное введение адаптогена: настойка элеутерококка по 4 капли 3 раза в день.

После проведенного лечения состояние ребенка значительно улучшилось: впервые наблюдался выход в длительную ремиссию до 96 дней, при обострении ОРЗ длилось всего 4 дня, не сопровождалось гипертермией и обструктивным синдромом. В контрольной иммунограмме установлены тенденции к нормализации иммунного статуса: Т-лимфоциты 51 %; IgA 10 мг %; IgM 95 мг %; IgG 920 мг %; фагоцитарная активность нейтрофилов 65 %.

Через 1,5 года от начала лечения состояние ребенка удовлетворительное. Жалоб нет. ОРЗ болел 3 раза. Заболевания протекали в легкой форме, не сопровождалась гипертермией и синдромом обструктивного бронхита, длились 3–4 дня. Сроки длительности ремиссии от 96 до 125 дней. В иммунограмме – нормограмма. Таким образом, выявлена высокая клинико-иммунологическая эффективность заявляемого метода.

П р и м е р 2. Ребенок С., 12 лет, вес 38 кг, диагноз персистирующая респираторная вирусная инфекция, вторичное комбинированное иммунодефицитное состояние.

Из анамнеза известно, что ребенок страдает постоянно рецидивирующими вирусными респираторными инфекциями с 3-

летнего возраста (начал посещать детский коллектив). Относится к группе часто и длительно болеющих детей. ОРЗ болеет от 16 до 19 раз в году. ОРЗ длится долго – до 14–18 дней, сопровождаются явлениями острого ринита и фарингита, повышением t° до 37,8–38,1 $^{\circ}$ C. Длительность ремиссии составляет 15–18 дней. Клиническая эффективность лечения антибиотиками, сульфаниламидными препаратами, витаминами, проводимого участковым педиатром – минимальная.

При осмотре отмечалась сухость и бледность кожных покровов, признаки интоксикации, воспалительные изменения со стороны носоглотки, умеренное увеличение задне-гнойных и тонзиллярных лимфоузлов. В иммунограмме выявлен комбинированный вторичный иммунодефицит: Т-лимфоциты 24 %; пангипоиммуноглобулинемия: IgA 43 мг %; IgM 37 мг %; IgG 400 мг %; фагоцитарная активность нейтрофилов 47 %.

Ребенку провели следующее лечение: экзогенный лейкоцитарный интерферон по 0,2 мл интраназально 1 раз в день по утрам в течение 2 месяцев, одновременно с антиоксидантом витамином Е по 10 кап. 3 раза в день и ретиноидом витамином А по 10 капель 3 раза в день. Через 1,5 месяца от начала лечения начато пероральное введение адаптогена: настойка элеутерококка по 4 капли 3 раза в день.

После проведения лечения состояние ребенка значительно улучшилось: наблюдался выход в длительную ремиссию до 124 дней, при обострении ОРЗ длилось 3 дня, не сопровождалось гипертермией, протекало легко.

В контрольной иммунограмме – нормограмма: Т-лимфоциты 65 %; IgA 120 мг %; IgM 130 мг %; IgG 1100 мг %; фагоцитарная активность 68 %.

Через 1 год от начала лечения состояние ребенка удовлетворительное. При осмотре жалоб не предъявляет. В течение года ОРЗ перенес 2 раза. Заболевание протекало легко. Длилось от 3 до 4 дней. Сроки длительности ремиссии от 124 до 156 дней. В иммунограммах – нормограммы. Таким образом, подтверждена высокая эффективность заявляемого метода.

Т а б л и ц а 1

Критерии клинической оценки	До лечения	После лечения по способу-прототипу (группа больных №1)	После лечения по заявляемому способу (группа больных №2)
Количество ОРЗ в год	$15,62 \pm 0,23$	$8,51 \pm 0,58$	$3,57 \pm 0,19$
Длительность ОРЗ, дни	$13,81 \pm 0,27$	$9,36 \pm 0,87$	$5,12 \pm 0,43$
Тяжесть течения ОРЗ	+++	++	+
Выраженность гипертермического синдрома (t) °C	$39,1 \pm 0,06$	$38,7 \pm 0,84$	$37,4 \pm 0,18$
Длительность ремиссии, дни	$16,71 \pm 0,96$	$36,32 \pm 0,87$	$97,83 \pm 1,44$
Осложнения: (% у больных)			
обструктивный бронхит	$39,13 \pm 1,41$	$21,26 \pm 2,14$	$4,33 \pm 0,98$
острый гнойный бронхит	$25,4 \pm 2,13$	$20,04 \pm 3,09$	$2,36 \pm 0,31$
Клиническая эффективность лечения, балл	0	1	3

Т а б л и ц а 2

№№ п/п	Иммунологические критерии	До лечения	После лечения по способу-прототипу	После лечения по заявляемому способу
1	Т-лимфоциты, %	$39,54 \pm 0,23$	$43,15 \pm 0,41$	$51,47 \pm 0,28$
2	В-лимфоциты, %	$26,73 \pm 0,54$	$22,81 \pm 0,70$	$19,92 \pm 0,75$
3	Ig A, мг %	$41,56 \pm 2,47$	$57,14 \pm 3,15$	$75,19 \pm 1,21$
4	Ig M, мг %	$65,47 \pm 3,16$	$69,18 \pm 1,46$	$79,8 \pm 2,22$
5	Ig G, мг %	$630,79 \pm 20,37$	$720,27 \pm 15,97$	$840,16 \pm 10,08$
6	Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	$33,15 \pm 0,92$	$44,71 \pm 1,49$	$58,49 \pm 2,13$

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ путем интраназального введения лейкоцитарного интерферона, отличающийся тем, что интерферон вводят по 0,1 - 0,2 мл 1 раз в день ежедневно по утрам в течение 2 - 2,5

мес. и дополнительно одновременно перорально вводят антиоксиданты и ретиноиды в возрастных дозах 3 раза в день в течение 2 - 2,5 мес., а через 1,5 - 2 мес. от начала лечения перорально вводят стимуляторы выработки эндогенного интерферона растительного происхождения в возрастных дозах 3 раза в день в течение 2 - 2,5 мес.

Редактор Г. Мельникова

Составитель И. Нестерова
Техред М.Моргентал

Корректор Л. Пилипенко

Заказ 773

Тираж
НПО "Поиск" Роспатента
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Подписное

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101